

19

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) **N° de publication :**  
(A n'utiliser que pour  
le classement et les  
commandes de reproduction).

**2.178.718**

(21) **N° d'enregistrement national :**  
(A utiliser pour les paiements d'annuités,  
les demandes de copies officielles et toutes  
autres correspondances avec l'I.N.P.I.)

**72.11734**

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

### 1<sup>re</sup> PUBLICATION

(22) Date de dépôt ..... 4 avril 1972, à 14 h 39 mn.

(41) Date de la mise à la disposition du  
public de la demande..... B.O.P.I. — «Listes» n. 46 du 16-11-1973.

(51) Classification internationale (Int. Cl.) A 61 k 27/00//C 07 d 7/00.

(71) Déposant : Société dite : SANDOZ S.A. Société par actions, résidant en Suisse.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire :

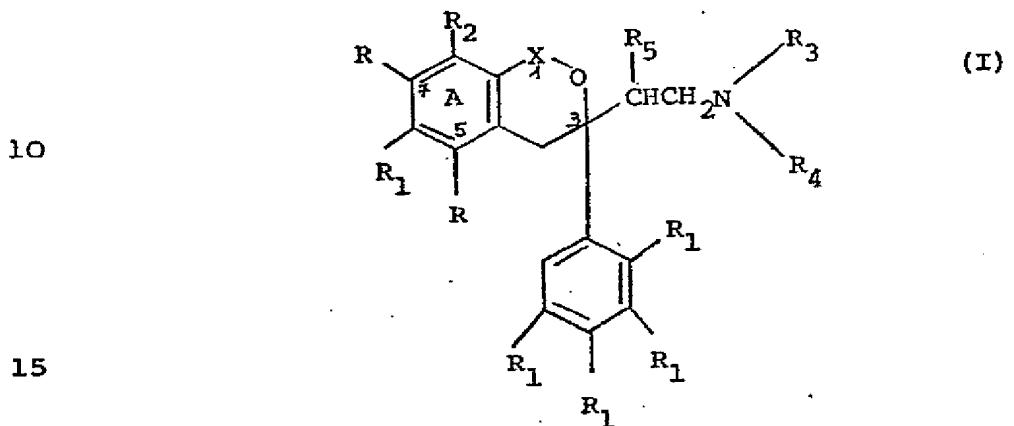
(54) Nouveaux composés hétérocycliques, leur préparation et leur application comme médicaments.

(72) Invention de : William J. Roulihan et Jeffrey Nadelson.

(33) (32) (31) Priorité conventionnelle :

La présente invention a pour objet de nouveaux composés hétérocycliques, leur préparation et leur application en thérapeutique, à titre de principes actifs de médicaments.

L'invention concerne plus particulièrement les composés 5 répondant à la formule I



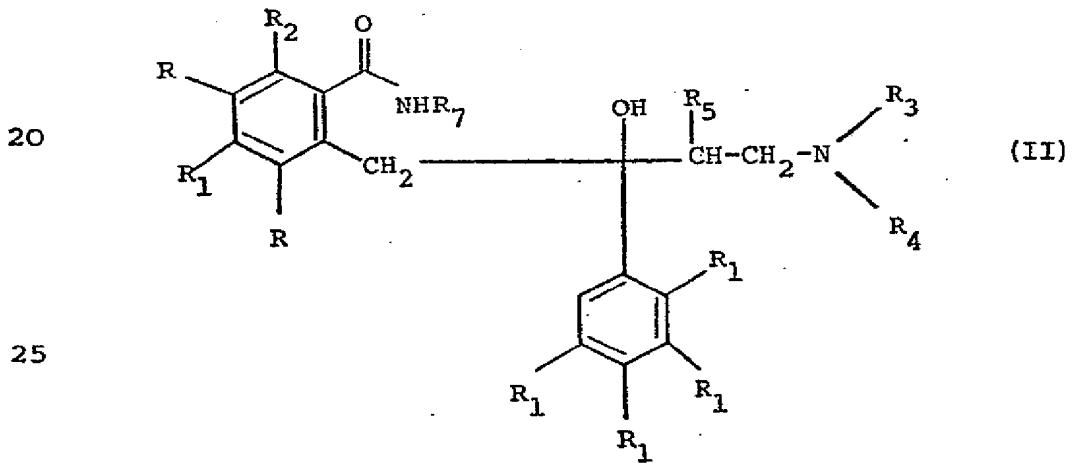
dans laquelle  
les substituants R, qui peuvent être identiques ou différents,  
20 représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe trifluorométhyle, un groupe alkyle ou alcoxy contenant chacun de 1 à 5 atomes de carbone,  
les substituants R<sub>1</sub>, qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, de fluor ou de chlore,  
25 un groupe trifluorométhyle, un groupe alkyle ou alcoxy contenant chacun de 1 à 5 atomes de carbone, ou bien deux substituants R<sub>1</sub>, adjacents forment ensemble le groupe méthylénedioxy,  
R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène, de fluor ou de chlore, un  
30 groupe trifluorométhyle ou un groupe alcoxy contenant de 1 à 5 atomes de carbone,  
R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub>, qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un groupe alkyle contenant de 1 à 5 atomes de carbone, un groupe alcényle contenant de 2 à 5 atomes de carbone ou le groupe benzyle, ou bien R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> forment ensemble, avec l'atome  
35 d'azote, un groupe 1-pyrrolidinyle, pipéridino, 1-azépinyle, 1-azocinyle, morpholino, thiomorpholino ou 4-alkyl-1-pipérazinyle

dans lequel le groupe alkyle contient de 1 à 5 atomes de carbone,  
 $R_5$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle à chaîne  
droite contenant de 1 à 5 atomes de carbone et  
 $X$  représente le groupe méthylène ou carbonyle et

- 5 - trois substituants  $R$ ,  $R_1$  et  $R_2$  au plus ont des significations  
autres que l'hydrogène et deux substituants  $R$ ,  $R_1$  et  $R_2$  au plus  
ont des significations autres que l'hydrogène sur un cycle  
quelconque,
- $R_1$  et  $R_2$  ne représentent pas simultanément un atome d'halogène,  
10 et
- deux groupes trifluorométhyle ne peuvent être fixés sur des  
atomes de carbone voisins.

Selon le procédé de l'invention, pour préparer les  
composés de formule I

- 15 a) on cyclise, par chauffage à une température supérieure à 100°,  
un composé de formule II



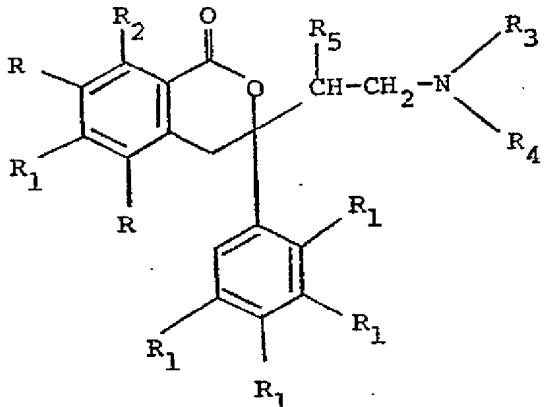
- 20 dans laquelle  $R$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  ont les significations  
déjà données et  $R_7$  représente un groupe alkyle contenant de  
30 1 à 5 atomes de carbone, un groupe alcényle contenant de 2 à  
5 atomes de carbone ou un groupe benzyle, ce qui donne un  
composé de formule Ia

35 (formule Ia voir page suivante)

5

10

(Ia)

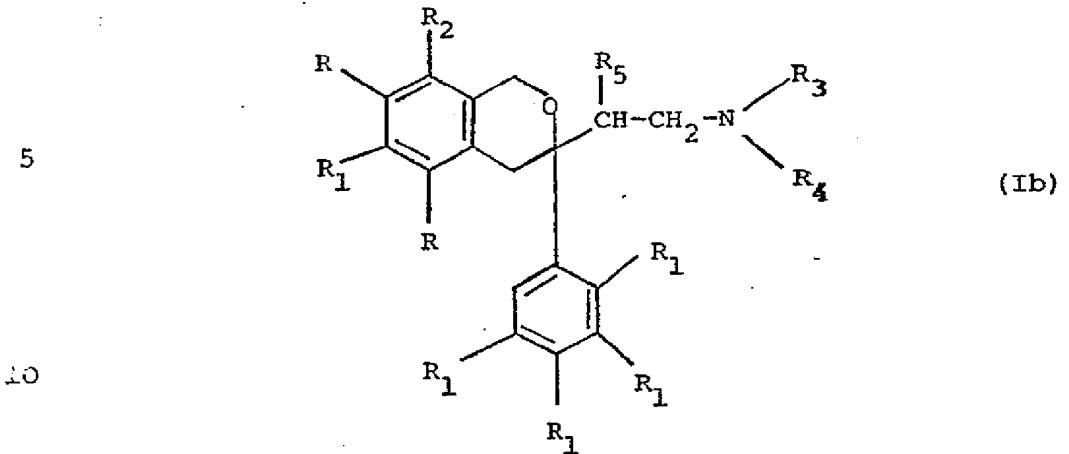


15

dans laquelle R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> ont les significations déjà données.

On effectue la réaction de préférence dans un solvant organique inerte, comme par exemple un éther, tel que l'éther diéthylique, un hydrocarbure ou un hydrocarbure halogéné tel que l'hexane, l'heptane, le benzène, le toluène ou l'o-dichlorobenzène. On opère à une température au moins égale à 100°, de préférence comprise entre 140 et 160°. On peut également opérer à une température comprise entre 220 et 250°. La durée de la réaction est habituellement comprise entre 15 et 48 heures, et entre 20 et 28 heures sous les conditions préférées. Cependant, ni la température ni le solvant utilisés ne sont déterminants. Si on effectue la réaction en absence d'oxygène, par exemple sous atmosphère inerte comme l'azote, les rendements ont tendance à augmenter et le produit obtenu est de meilleure qualité.

b) On réduit un composé de formule Ia, représentée et définie ci-dessus, par un borohydrure de métal alcalin dans un solvant organique inerte, en présence d'éthérate de trifluorure de bore et à une température comprise entre -20 et 80°, et on traite le produit d'addition ainsi obtenu par un acide concentré, à une température comprise entre 40° et la température de reflux du mélange réactionnel, ce qui donne un composé de formule Ib



dans laquelle R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> ont les significations déjà données.

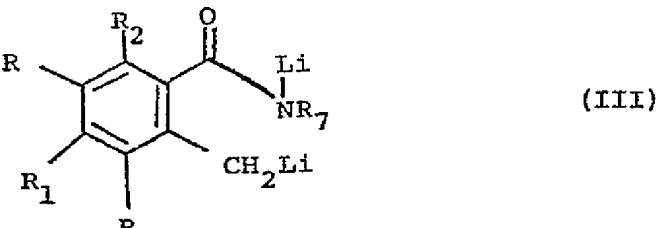
15 Le composé de formule Ia peut être mis en jeu sous forme de base libre ou sous forme de sel d'addition d'acides. L'agent de réduction est de préférence le borohydrure de sodium ou de lithium. Comme solvant organique inerte approprié, on peut citer le tétrahydrofurane ou l'éther diméthylique du diéthylène-glycol (diglyme). On opère de préférence à une température élevée, par exemple comprise entre 50 et 60° et pendant environ une demi-heure à 2 heures, de préférence pendant une heure. Cependant, ni le solvant ni la température ne sont déterminants. L'acide concentré qui convient pour la seconde étape de la réaction est 20 l'acide chlorhydrique ou l'acide sulfurique concentrés, ou, de préférence, l'acide acétique glacial. Cette réaction peut être effectuée dans un solvant organique inerte, tel que l'éther ou le tétrahydrofurane, et est effectuée de préférence à la température de reflux du mélange réactionnel. Cependant, ni la température 25 ni les solvants utilisés ne sont déterminants. Il est avantageux de chasser le solvant utilisé dans la première étape de ce procédé sans isoler l'intermédiaire et d'introduire le solvant qui convient pour la deuxième étape.

30

Les composés de formule Ia et Ib peuvent ensuite être 35 isolés et purifiés selon les méthodes habituelles, par exemple par cristallisation.

Les composés de formule II, utilisés comme produits de départ, peuvent être préparés par condensation, dans un solvant organique inert et en absence d'oxygène, d'un composé de formule III

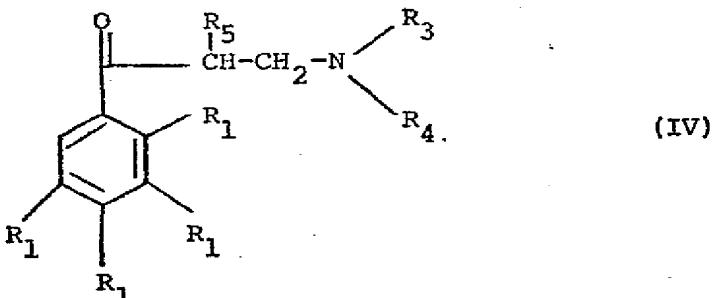
5



10

dans laquelle R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>7</sub> ont les significations déjà données, avec un composé de formule IV

15



20

dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> ont les significations déjà données, suivie d'une hydrolyse du produit de la réaction.

Comme solvant inert approprié, on peut utiliser l'éther diéthylique, le tétrahydrofurane, l'hexane, l'heptane ou le benzène. On effectue convenablement la réaction sous atmosphère inert, par exemple sous atmosphère d'azote, et à une température comprise entre -80 et -20°, de préférence comprise entre -60 et -40°. On ajoute de préférence le composé de formule IV dans un solvant inert à une solution refroidie entre -60 et -40° du composé de formule III dans un solvant inert. Le temps de réaction est compris entre environ 1 et 3 heures. On effectue l'hydrolyse selon les méthodes habituelles, de préférence avec une solution aqueuse de chlorure d'ammonium et à une température comprise entre -20 et 0°. Les solvants, températures et agents d'hydrolyse utilisés ne sont pas déterminants. Les composés de formule II peuvent ensuite être isolés et purifiés

selon les méthodes habituelles.

Certains composés de formule III et de formule IV sont connus ou peuvent être préparés selon les méthodes connues à partir de produits connus.

5        Certains composés de formule I et II existent sous forme racémique ou sous forme d'isomères optiques. De plus, certains composés de formule I, en particulier ceux dans lequel R<sub>5</sub> représente un groupe alkyle, peuvent exister sous forme de mélange de diastéréomères. On peut séparer et isoler ces isomères  
10 qui font également partie de la présente invention selon les méthodes habituelles.

Les exemples suivants illustrent la présente invention sans aucunement en limiter la portée. Les températures sont toutes exprimées en degrés centigrades.

15        Exemple 1

o-[β-(2-diméthylamino-éthyl)-β-hydroxy-phénéthyl]-N-méthyl-  
benzamide

Dans un ballon muni d'un agitateur, d'une ampoule à brome, d'un réfrigérant et d'un tube d'admission de gaz, on introduit, à la température ambiante et sous atmosphère d'azote,  
20 40 g (0,28 mole) de o-méthyl-N-méthylbenzamide et 250 ml de tétrahydrofurane anhydre. Le ballon est immergé dans un bain de glace et refroidi à une température intérieure de 5°. On commence à agiter la solution et on ajoute goutte à goutte, en l'espace  
25 d'environ une heure, 380 ml de n-butyl-lithium 1,6 M (0,616 mole) dans de l'hexane, tout en maintenant la température en dessous de 8°. On agite le sel dilithique rouge obtenu pendant une heure à 5° et on refroidit le ballon à une température intérieure de -60° par immersion dans un bain de neige carbonique et  
30 d'acétoné. A ce mélange refroidi, on ajoute goutte à goutte, en l'espace d'environ 45 minutes et tout en maintenant la température entre -60 et -50°, une solution de 49,7 g (0,28 mole) de 3-diméthylaminopropiophénone dans 140 ml de tétrahydrofurane anhydre. On agite le mélange réactionnel à -60° pendant une heure,  
35 puis on le laisse revenir à 0° en une heure environ et on le traite par 200 ml d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium.

nium, tout en maintenant la température en dessous de 10°. Le solide obtenu est filtré, lavé complètement à l'eau et recristallisé dans un mélange à parts égales de chlorure de méthylène et d'éther. On obtient ainsi le  $\alpha$ -[ $\beta$ -(2-diméthylamino-éthyl)- $\beta$ -hydroxy-phénéthyl]-N-méthyl-benzamide qui fond à 139,5-140,5°.

En procédant comme décrit ci-dessus, mais en employant à la place du  $\alpha$ -méthyl-N-méthyl-benzamide des quantités équivalentes de produits de départ indiqués ci-dessous, on obtient les composés de formule II suivants:

10 Produits de départ

a)  $\alpha$ -méthyl-N-allyl-benzamide

b)  $\alpha$ -méthyl-N-benzyl-benzamide

15

c) 2-méthyl-6-méthoxy-N-méthyl-benzamide

d) 4-chloro-2-méthyl-N-méthyl-benzamide

20

e) 2,3-diméthyl-N-méthyl-benzamide

f) 2-méthyl-5-trifluorométhyl-N-méthyl-benzamide

25

En procédant comme décrit ci-dessus, mais en employant à la place de la 3-diméthylaminopropiophénone les produits de départ de formule IV indiqués ci-dessous, on obtient les composés de formule II suivants:

Produits de départ de formule IV

30 g) 3',4'-dichloro-3-diméthylamino-propiophénone

h) 3-diméthylamino-4'-méthoxy-propiophénone

35 i) 3-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-propiophénone

Composés de formule II

$\alpha$ -[ $\beta$ -(2-diméthylamino-éthyl)- $\beta$ -hydroxy-phénéthyl]-N-allyl-benzamide;

$\alpha$ -[ $\beta$ -(2-diméthylamino-éthyl)- $\beta$ -hydroxy-phénéthyl]-N-benzyl-benzamide;

2-[ $\beta$ -(2-diméthylamino-éthyl)- $\beta$ -hydroxy-phénéthyl]-6-méthoxy-N-méthyl-benzamide;

4-chloro-2-[ $\beta$ -(2-diméthylamino-éthyl)- $\beta$ -hydroxy-phénéthyl]-N-méthyl-benzamide;

2-[ $\beta$ -(2-diméthylamino-éthyl)- $\beta$ -hydroxy-phénéthyl]-3,N-di-méthyl-benzamide;

2-[ $\beta$ -(2-diméthylamino-éthyl)- $\beta$ -hydroxy-phénéthyl]-5-trifluorométhyl-N-méthyl-benzamide.

Composés de formule II

$\alpha$ -[3,4-dichloro- $\beta$ -(2-diméthylamino-éthyl)- $\beta$ -hydroxy-phénéthyl]-N-méthyl-benzamide, F = 130-131°;

$\alpha$ -[ $\beta$ -(2-diméthylamino-éthyl)- $\beta$ -hydroxy-4-méthoxy-phénéthyl]-N-méthyl-benzamide;

$\alpha$ -{ $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -[2-(4-méthyl-1-pipérazinyl)éthyl]phénéthyl}-N-méthyl-benzamide;

- j) 3-morpholinopropiophénone  
o-[ $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -(2-morpholino-éthyl)-phénéthyl]-N-méthyl-benzamide ;
- k) 3-diméthylamino-2-méthyl-propiophénone  
o-[ $\beta$ -(2-diméthylamino-1-méthyl-éthyl)- $\beta$ -hydroxy-phénéthyl]-N-méthyl-benzamide ;
- 5 l) 3-thiomorpholino-propiophénone  
o-[ $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -(2-thiomorpholino-éthyl)-phénéthyl]-N-méthyl-benzamide ;
- m) 3-(1-pyrrolidinyl)-propiophénone  
o-[ $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -(2-(1-pyrrolidinyl)éthyl)-phénéthyl]-N-méthyl-benzamide ;
- 10 n) 3-pipéridino-propiophénone  
o-[ $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -(2-pipéridino-éthyl)-phénéthyl]-N-méthyl-benzamide ;
- o) 3-diallylamino-2'-méthyl-propiophénone  
o-[ $\beta$ -(2-diallylamino-éthyl)- $\beta$ -hydroxy-2-méthyl-phénéthyl]-N-méthyl-benzamide ;
- 15 p) 3-dibenzylamino-3'-trifluorométhyl-propiophénone  
o-[ $\beta$ -(2-dibenzylamino-éthyl)- $\beta$ -hydroxy-3-trifluorométhyl-phénéthyl]-N-méthyl-benzamide ;
- q) 3-diméthylamino-3',4'-méthylènedioxy-propiophénone  
o-[ $\beta$ -(2-diméthylamino-éthyl)- $\beta$ -hydroxy-3,4-méthylènedioxy-phénéthyl]-N-méthyl-benzamide.

20

Exemple 23-(2-diméthylamino-éthyl)-3,4-dihydro-3-phényl-isocoumarine

Dans un ballon muni d'un agitateur, d'un réfrigérant et d'une arrivée de gaz, on introduit, sous atmosphère d'azote et à la température ambiante, 16,3 g (0,05 mole) de o-[ $\beta$ -(2-diméthylamino-éthyl)- $\beta$ -hydroxy-phénéthyl]-N-méthyl-benzamide et 170 ml de o-dichlorobenzène. On commence à agiter et on chauffe le mélange réactionnel au reflux pendant 18 heures. On élimine l'excès d'o-dichlorobenzène par distillation sous pression réduite et on fait cristalliser l'huile résultante dans l'éther. On obtient ainsi la 3-(2-diméthylamino-éthyl)-3,4-dihydro-3-phényl-isocoumarine qui fond à 95-95,5°.

En procédant comme décrit ci-dessus, mais en employant à la place du o-[ $\beta$ -(2-diméthylamino-éthyl)- $\beta$ -hydroxy-phénéthyl]-N-méthyl-benzamide les produits de départ de formule II indiqués ci-dessous, on obtient les composés de formule I suivants:

	<u>Produits de départ</u>	<u>Produits finals</u>
	a) o-[β-(2-diméthylamino-éthyl)-β-hydroxy-phénéthyl]-N-allyl-benzamide	3-(2-diméthylamino-éthyl)-3,4-dihydro-3-phényl-isocoumarine, F = 95-95,5°;
5	b) o-[β-(2-diméthylamino-éthyl)-β-hydroxy-phénéthyl]-N-benzyl-benzamide	3-(2-diméthylamino-éthyl)-3,4-dihydro-3-phényl-isocoumarine, F = 95-95,5°;
	c) 2-[β-(2-diméthylamino-éthyl)-β-hydroxy-phénéthyl]-6-méthoxy-N-méthyl-benzamide	3-(2-diméthylamino-éthyl)-3,4-dihydro-8-méthoxy-3-phényl-isocoumarine;
10	d) 4-chloro-2-[β-(2-diméthylamino-éthyl)-β-hydroxy-phénéthyl]-N-méthyl-benzamide	6-chloro-3-(2-diméthylamino-éthyl)-3,4-dihydro-3-phényl-isocoumarine;
	e) 2-[β-(2-diméthylamino-éthyl)-β-hydroxy-phénéthyl]-3,N-diméthyl-benzamide	3-(2-diméthylamino-éthyl)-3,4-dihydro-5-méthyl-3-phényl-isocoumarine;
15	f) 2-[β-(2-diméthylamino-éthyl)-β-hydroxy-phénéthyl]-5-trifluorométhyl-N-méthyl-benzamide	3-(2-diméthylamino-éthyl)-3,4-dihydro-3-phényl-7-trifluorométhyl-isocoumarine;
	g) o-[3,4-dichloro-β-(2-diméthylamino-éthyl)-β-hydroxy-phénéthyl]-N-méthyl-benzamide	3-(3,4-dichlorophényl)-3-(2-diméthylamino-éthyl)-3,4-dihydro-isocoumarine, le chlorhydrate fond à 286-287°;
20	h) o-[β-(2-diméthylamino-éthyl)-β-hydroxy-4-méthoxy-phénéthyl]-N-méthyl-benzamide	3-(2-diméthylamino-éthyl)-3,4-dihydro-3-(4-méthoxy-phényl)-isocoumarine, F = 87-88°;
	i) o-[β-hydroxy-β-[2-(4-méthyl-1-pipérazinyl)éthyl]phénéthyl]-N-méthyl-benzamide	3,4-dihydro-3-[2-(4-méthyl-1-pipérazinyl)éthyl]-3-phényl-isocoumarine, F=134-135,5°;
25	j) o-[β-hydroxy-β-(2-morpholino-éthyl)phénéthyl]-N-méthyl-benzamide	3,4-dihydro-3-(2-morpholino-éthyl)-3-phényl-isocoumarine, F = 120-121°;
	k) o-[β-(2-diméthylamino-1-méthyl-éthyl)-β-hydroxy-phénéthyl]-N-méthyl-benzamide	3-(2-diméthylamino-1-méthyl-éthyl)-3,4-dihydro-3-phényl-isocoumarine, F = 132-134°;
30	l) o-[β-hydroxy-β-(2-thiomorpholino-éthyl)phénéthyl]-N-méthyl-benzamide	3,4-dihydro-3-phényl-3-(2-thiomorpholino-éthyl)-isocoumarine;
	m) o-[β-hydroxy-β-[2-(1-pyrrolidinyl)éthyl]phénéthyl]-N-méthyl-benzamide	3,4-dihydro-3-phényl-3-[2-(1-pyrrolidinyl)éthyl]-isocoumarine;
35		

- n) o-[ $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -(2-pipéridino-éthyl)-phénéthyl]-N-méthyl-benzamide  
o) o-[ $\beta$ -(2-diallylamino-éthyl)- $\beta$ -hydroxy-2-méthyl-phénéthyl]-N-méthyl-benzamide  
5 p) o-[ $\beta$ -(2-dibenzylamino-éthyl)- $\beta$ -hydroxy-3-trifluorométhyl-phénéthyl]-N-méthyl-benzamide  
q) o-[ $\beta$ -(2-diméthylamino-éthyl)- $\beta$ -hydroxy-3,4-méthylènedioxy-phénéthyl]-N-méthyl-benzamide  
10
- 3,4-dihydro-3-phényl-3-(2-pipéridino-éthyl)-isocoumarine;  
3-(2-diallylamino-éthyl)-3,4-dihydro-3-(o-tolyl)-isocoumarine, F = 173,5-174,5°;  
3-(2-dibenzylamino-éthyl)-3,4-dihydro-3-(3-trifluorométhylphényl)-isocoumarine;  
3-(2-diméthylamino-éthyl)-3,4-dihydro-3-(3,4-méthylène-dioxyméthyl)-isocoumarine.

Exemple 33-(2-diméthylamino-éthyl)-3-phényl-isochromanne

On ajoute en une fois 177 g (0,126 mole) d'éthérate de trifluorure de bore (160 ml) à une solution de 13 g (0,042 mole) de 3-(2-diméthylamino-éthyl)-3,4-dihydro-3-phényl-isocoumarine dans 220 ml d'éther diméthylique du diéthylèneglycol (diglyme). On ajoute goutte à goutte le mélange ainsi obtenu à une solution de 3,2 g (0,084 mole) de borohydrure de sodium dans 220 ml de diglyme, tout en agitant et en maintenant la température à 0°.  
15 Lorsque l'addition est terminée, on chauffe le mélange ainsi obtenu à 55° pendant une heure, puis on le refroidit dans la glace et on le traite avec 100 ml d'eau que l'on ajoute goutte à goutte, tout en maintenant la température à environ 5°. On élimine les solvants sous pression réduite et on traite le résidu d'évaporation par de l'éther. On dissout le produit d'addition insoluble du borohydrure dans 320 ml de tétrahydrofurane contenant 120 ml d'acide acétique glacial et on chauffe au reflux pendant 4 heures. On élimine les solvants sous pression réduite, on dissout le résidu dans de l'eau, on l'alcalinise par addition 20 d'hydroxyde de potassium solide et on l'extrait à l'éther. On sèche l'extrait éthéré sur sulfate de magnésium anhydre, on le filtre, on le refroidit avec de la glace et on le traite par de l'acide chlorhydrique gazeux. On filtre le précipité qui s'est formé et on le recristallise dans un mélange de chlorure de méthylène et d'éther. On obtient ainsi le chlorhydrate de  
25

30

35

3-(2-diméthylamino-éthyl)-3-phényl-isochromanone qui fond à 164,5-165°.

En procédant comme décrit ci-dessus, mais en employant à la place de la 3-(2-diméthylamino-éthyl)-3,4-dihydro-3-phényl-isocoumarine les produits de départ indiqués ci-dessous, on obtient les chlorhydrates des composés de formule I suivants:

Produits de départ

- a) 3-(2-diméthylamino-éthyl)-3,4-dihydro-8-méthoxy-3-phényl-isocoumarine
- b) 6-chloro-3-(2-diméthylamino-éthyl)-3,4-dihydro-3-phényl-isocoumarine
- c) 3-(2-diméthylamino-éthyl)-3,4-dihydro-5-méthyl-3-phényl-isocoumarine
- d) 3-(2-diméthylamino-éthyl)-3,4-dihydro-3-phényl-7-trifluorométhyl-isocoumarine
- e) 3-(3,4-dichlorophényl)-3-(2-diméthylamino-éthyl)-3,4-dihydro-isocoumarine
- f) 3-(2-diméthylamino-éthyl)-3,4-dihydro-3-(4-méthoxyphényl)-isocoumarine
- g) 3,4-dihydro-3-[2-(4-méthyl-1-pipérazinyl)éthyl]-3-phényl-isocoumarine
- h) 3,4-dihydro-3-(2-morpholino-éthyl)-3-phényl-isocoumarine
- i) 3-(2-diméthylamino-1-méthyl-éthyl)-3,4-dihydro-3-phényl-isocoumarine
- j) 3,4-dihydro-3-phényl-3-(2-thiomorpholino-éthyl)-isocoumarine
- k) 3,4-dihydro-3-phényl-3-[2-(1-pyrrolidinyl)éthyl]-isocoumarine
- l) 3,4-dihydro-3-phényl-3-(2-pipéridino-éthyl)-isocoumarine

35

Produits finals de formule I

- 3-(2-diméthylamino-éthyl)-8-méthoxy-3-phényl-isochromanone;
- 6-chloro-3-(2-diméthylamino-éthyl)-3-phényl-isochromanone;
- 3-(2-diméthylamino-éthyl)-5-méthyl-3-phényl-isochromanone;
- 3-(2-diméthylamino-éthyl)-3-phényl-7-trifluorométhyl-isochromanone;
- 3-(3,4-dichlorophényl)-3-(2-diméthylamino-éthyl)-isochromanone;
- 3-(2-diméthylamino-éthyl)-3-(4-méthoxyphényl)-isochromanone; le succinate fond à 136,5-137,5°;
- 3-[2-(4-méthyl-1-pipérazinyl)éthyl]-3-phényl-isochromanone;
- 3-(2-morpholino-éthyl)-3-phényl-isochromanone;
- 3-(2-diméthylamino-1-méthyl-éthyl)-3-phényl-isochromanone;
- 3-phényl-3-(2-thiomorpholino-éthyl)-isochromanone;
- 3-phényl-3-[2-(1-pyrrolidinyl)éthyl]-isochromanone;
- 3-phényl-3-(2-pipéridino-éthyl)-isochromanone;

- m) 3-(2-diallylamino-éthyl)-3,4-dihydro-3-(o-tolyl)-isocoumarine  
 3-(2-diallylamino-éthyl)-3-(o-tolyl)-isochromanane;
- n) 3-(2-dibenzylamino-éthyl)-3,4-dihydro-3-(3-trifluorométhylphényl)-isocoumarine  
 3-(2-dibenzylamino-éthyl)-3-(3-trifluorométhylphényl)-isochromanane;
- 5 o) 3-(2-diméthylamino-éthyl)-3,4-dihydro-3-(3,4-méthylènedioxyphényl)-isocoumarine  
 3-(2-diméthylamino-éthyl)-3-(3,4-méthylènedioxyphényl)-isochromanane.

Les composés de formule I n'ont pas été décrits  
 10 jusqu'à présent dans la littérature. Dans les essais effectués sur les animaux de laboratoire, ils se distinguent par d'intéressantes propriétés pharmacodynamiques, en exerçant notamment une action diurétique.

L'action diurétique des composés de formule I a été  
 15 mise en évidence chez le rat éveillé après administration de la substance à essayer par voie orale. On opère selon une modification de la méthode décrite par Roy Aston dans Toxicol. appl. Pharmacol. 1, 277(1959). La détermination du sodium et du potassium est effectuée par photométrie de flamme. Dans cet  
 20 essai, les composés de formule I exercent une nette action diurétique. Les résultats obtenus avec certains composés de l'invention sont rassemblés dans le tableau I suivant:

TABLEAU I

	Substance	Dose administrée en mg/kg (voie orale)	Action diurétique
25	3-(2-diméthylamino-éthyl)-3,4-dihydro-3-phényl-isocoumarine	12,5	+++
30	3-(2-diméthylamino-1-méthyl-éthyl)-3,4-dihydro-3-phényl-isocoumarine	25,0	+++

TABLEAU I (suite)

5	3-(2-diméthylamino-éthyl)- 3,4-dihydro-3-(p-méthoxy- phényl)-isocoumarine	25,0	+++
---	---	------	-----

+++ Effet prononcé.

Les composés de formule I exercent également un effet hypotenseur. Pour déterminer l'effet hypotenseur, on étudie l'influence de la substance à essayer sur l'effet presseur provoqué par exemple par les amines biogènes, en se servant de chiens sous narcose qu'on prépare selon une technique dérivant de celle décrite par Markowitz (Experimental Surgery, Williams and Wilkins, Baltimore 1949); le composé à essayer est administré par voie intraveineuse. La pression sanguine est mesurée au moyen d'un manomètre à mercure ou d'un système de transmission, à partir d'un cathéter placé dans l'artère carotide ou l'artère fémorale de l'animal; l'enregistrement se fait au moyen d'un appareil électrique approprié.

On a également déterminé l'effet hypotenseur/anti-hypertenseur sur le rat éveillé chez lequel on a au préalable provoqué une hypertension selon la méthode décrite par A. Grollman dans Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med. 57, 103 (1944). La pression sanguine est déterminée sur la queue de l'animal au moyen de la manchette habituelle ; on administre la substance à essayer par voie orale.

Dans ces essais, les composés de formule I exercent un net effet hypotenseur /anti-hypertenseur. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau II suivant:

TABLEAU II

35	Substance	Essai sur le	Dose administrée en mg/kg (mode d'administration)	Effet hypoten- seur/antihy- pertenseur
	3-(2-diméthylamino- éthyl)-3,4-dihydro- 3-phényl-isocoumarine	Chien	5,0 (voie intraveineuse)	++

TABLEAU II (suite)

5	3-(2-diméthylamino-1-méthyl-éthyl)-3,4-dihydro-3-phényl-isocoumarine	Rat (voie orale)	100,0	+
		Chien (voie intraveineuse)	5,0	+++
10	3-(2-diméthylamino-éthyl)-3,4-dihydro-3-(p-méthoxyphényl)-isocoumarine	Rat (voie orale)	100,0	+++
	3-(2-diméthylamino-éthyl)-3-phényl-isochromanne	Chien (voie intraveineuse)	5,0	+++

15           + Effet significatif

+ + Effet modéré

+ + + Effet prononcé

20           Grâce à ces propriétés, les composés de formule I peuvent être utilisés comme diurétiques ou comme hypotenseurs/antihypertenseurs. La dose quotidienne à administrer sera comprise entre 50 et 1500 mg de substance active.

Toxicité aiguë

25           Pour déterminer la toxicité aiguë des composés de formule I chez la souris, on administre le composé à étudier par voie intraperitoneale, dissous dans un volume de 0,1 ml/10 g de poids corporel. Le calcul de la dose létale 50 % s'effectue selon la méthode décrite par L.J. Reed et H. Muench dans Amer. J. Hyg. 27, 493 (1938), et par H.N. Wright dans J.Amer.Pharm. Assoc. 30, 177 (1941). Les résultats obtenus pour la DL<sub>50</sub> sont rassemblés dans le tableau III suivant.

TABLEAU III

Substance	DL <sub>50</sub> en mg/kg (voie intraperitoneale)
3-(2-diméthylamino-éthyl)-3,4-dihydro-3-phényl-isocoumarine	150

TABLEAU III (suite)

	3-(2-diméthylamino-1-méthyl-éthyl)-3,4-dihydro-3-phényl-isocoumarine	184
5	3-(2-diméthylamino-éthyl)-3,4-dihydro-3-(p-méthoxyphényl)-isocoumarine	800
10	3-(2-diméthylamino-éthyl)-3-phényl-isochromanne	91,6

En tant que médicaments, les composés de formule I et leurs sels peuvent être administrés par voie orale, parentérale ou rectale, soit seuls, soit sous forme de compositions pharmaceutiques appropriées, telles que des comprimés, des poudres, des granulés, des capsules, des élixirs, des suspensions, des sirops, des solutions ou des suspensions injectables, ou des suppositoires.

Les préparations pharmaceutiques destinées à l'administration par voie orale peuvent contenir, outre la substance active, un ou plusieurs excipients organiques ou minéraux acceptables du point de vue pharmaceutique, ainsi que des édulcorants, des aromatisants, des colorants, des agents de conservation etc... Pour la préparation des comprimés on pourra utiliser, comme excipients, le carbonate de calcium, le carbonate de sodium, le lactose, le talc, etc..., des agents de granulation et de désagrégation tels que l'amidon, l'acide alginique etc..., des liants tels que l'amidon, la gélatine, la gomme arabique etc., des lubrifiants tels que le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, le talc etc... Les comprimés peuvent être revêtus ou non. Le revêtement a pour but, entre autres, de retarder la décomposition et l'absorption de la substance active dans le tractus gastro-intestinal et de produire ainsi un effet retard. Les suspensions, les sirops et les élixirs peuvent contenir, outre la substance active, des agents de suspension tels que la méthylcellulose, la gomme adragante,

l'alginate de sodium etc., des mouillants tels que la lécithine, le stéarate de polyoxyéthylène, le mono-oléate de polyoxyéthylènesorbitane, et des agents de conservation tels que le p-hydroxy-benzoate d'éthyle. Les capsules peuvent contenir la substance active soit seule, soit en mélange avec des excipients inertes solides, comme par exemple le carbonate de calcium, le phosphate de calcium et le kaolin.

Les solutions et suspensions injectables peuvent être préparées de manière connue et contenir, outre la substance active, des solvants, des solubilisants, des agents de dispersion ou des mouillants appropriés et des agents de suspensions identiques ou semblables à ceux cités plus haut.

Les suppositoires peuvent être préparés de manière connue et contiennent, outre la substance active, des graisses, des huiles naturelles ou durcies, des cires etc...

Les formes médicamenteuses préférées du point de vue de leur préparation et de leur facilité d'administration sont les compositions solides, en particulier les comprimés et les capsules.

Pour leur utilisation en thérapeutique, les composés de formule I peuvent être administrés sous forme de bases libres ou sous forme de sels acceptables du point de vue pharmaceutique. Ces sels, dont l'activité est du même ordre que celle des bases libres correspondantes, sont ceux formés par exemple avec des acides minéraux tels que l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide sulfurique ou l'acide phosphorique, ou avec des acides organiques tels que l'acide succinique, l'acide benzoïque, l'acide acétique, l'acide p-toluène-sulfonique, l'acide benzène-sulfonique, l'acide maléique, l'acide malique, l'acide tartrique, l'acide citrique, l'acide méthane-sulfonique ou l'acide cyclohexyl-sulfamique.

Pour son application en thérapeutique, le 3-(2-diméthylamino-éthyl)-3-phényl-isochromanone est particulièrement intéressant.

72 11734

17

2178718

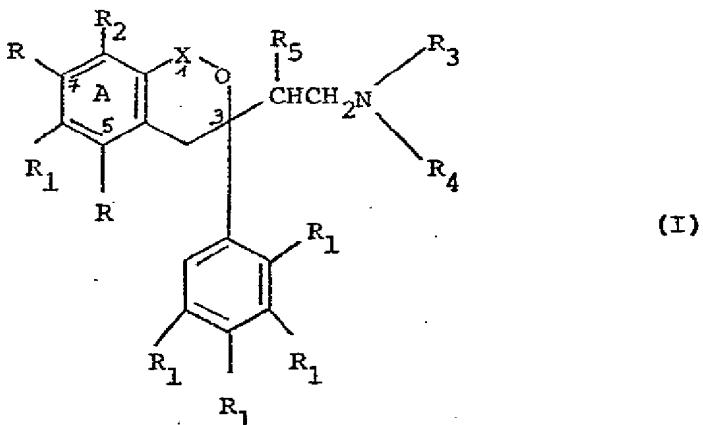
Exemple de composition pharmaceutique : capsules

Composé de formule I, par exemple	
la 3-(2-diméthylamino-éthyl)-3,4-	
dihydro-3-phényl-isocoumarine	25 mg
Excipient inerte (amidon, kaolin,	
lactose, etc..)	<u>275 mg</u>
Pour une capsule pesant	300 mg

REVENDICATIONS

1.- Nouveaux composés hétérocycliques caractérisés  
en ce qu'ils répondent à la formule I

5



10

15

dans laquelle

les substituants R, qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe trifluorométhyle, un groupe alkyle ou alcoxy contenant chacun de 1 à 20 5 atomes de carbone,

les substituants R<sub>1</sub>, qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, de fluor ou de chlore, un groupe trifluorométhyle, un groupe alkyle ou alcoxy contenant chacun de 1 à 5 atomes de carbone, ou bien deux substituants R<sub>1</sub> adjacents forment ensemble le groupe méthylènedioxy,

R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène, de fluor ou de chlore, un groupe trifluorométhyle ou un groupe alcoxy contenant de 1 à 5 atomes de carbone,

R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub>, qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un groupe alkyle contenant de 1 à 5 atomes de carbone, un groupe alcényle contenant de 2 à 5 atomes de carbone ou le groupe benzyle, ou bien R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> forment ensemble, avec l'atome d'azote, un groupe 1-pyrrolidinyle, pipéridino, 1-azépinyle, 1-azocinyle, morpholino, thiomorpholino ou 4-alkyl-1-pipérazinyle 35 dans lequel le groupe alkyle contient de 1 à 5 atomes de carbone, R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle à chaîne

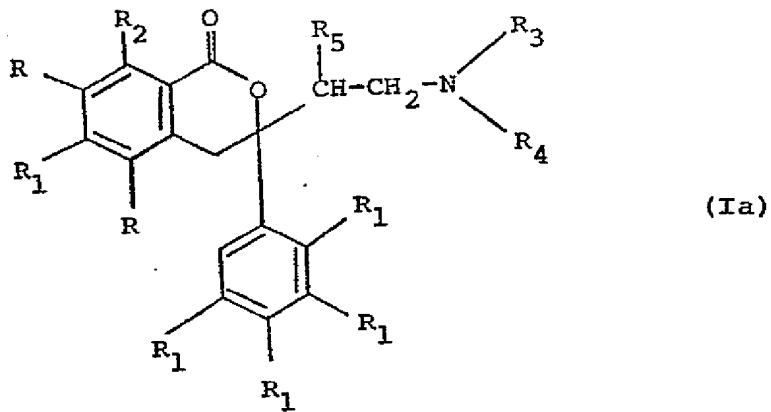
droite contenant de 1 à 5 atomes de carbone et  
X représente le groupe méthylène ou carbonyle et  
- trois substituants R, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> au plus ont des significations  
autres que l'hydrogène et deux substituants R, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> au  
5 plus ont des significations autres que l'hydrogène sur un  
cycle quelconque,  
- R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ne représentent pas simultanément un atome d'halogène,  
et  
- deux groupes trifluorométhyle ne peuvent être fixés sur des  
10 atomes de carbone voisins,  
et les sels que ces composés forment avec des acides minéraux  
ou organiques.

2.- Nouveaux composés hétérocycliques caractérisés  
en ce qu'ils répondent à la formule Ia

15

20

25



dans laquelle

les substituants R, qui peuvent être identiques ou différents,  
représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe trifluoro-  
méthyle, un groupe alkyle ou alcoxy contenant chacun de 1 à 5  
30 atomes de carbone,  
les substituants R<sub>1</sub>, qui peuvent être identiques ou différents,  
représentent chacun un atome d'hydrogène, de fluor ou de chlore,  
un groupe trifluorométhyle, un groupe alkyle ou alcoxy contenant  
chacun de 1 à 5 atomes de carbone, ou bien deux substituants R<sub>1</sub>  
35 adjacents forment ensemble le groupe méthylènedioxy,  
R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène, de fluor ou de chlore, un

groupe trifluorométhyle ou un groupe alcoxy contenant de 1 à 5 atomes de carbone,

R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub>, qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un groupe alkyle contenant de 1 à 5 atomes de carbone,

5 un groupe alcényle contenant de 2 à 5 atomes de carbone ou le groupe benzyle, ou bien R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> forment ensemble, avec l'atome d'azote, un groupe 1-pyrrolidinyle, pipéridino, 1-azépinyle, 1-azocinyle, morpholino, thiomorpholino ou 4-alkyl-1-pipérazinyle dans lequel le groupe alkyle contient de 1 à 5 atomes de carbone,

10 R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle à chaîne droite contenant de 1 à 5 atomes de carbone et

- trois substituants R, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> au plus ont des significations autres que l'hydrogène et deux substituants R, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> au plus ont des significations autres que l'hydrogène sur un

15 cycle quelconque,

- R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ne représentent pas simultanément un atome d'halogène, et
- deux groupes trifluorométhyle ne peuvent être fixés sur des atomes de carbone voisins,

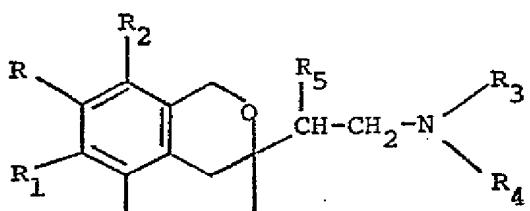
20 et les sels que ces composés forment avec des acides minéraux ou organiques.

3.- Nouveaux composés hétérocycliques caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi la 3-(3,4-dichlorophényl)-3-(2-diméthylamino-éthyl)-3,4-dihydro-isocoumarine, la 3-(2-diméthylamino-éthyl)-3,4-dihydro-3-(p-méthoxy-phényl)isocoumarine, la 3,4-dihydro-3-[2-(4-méthyl-1-pipérazinyl)éthyl]-3-phényl-isocoumarine, la 3,4-dihydro-3-(2-morpholino-éthyl)-3-phényl-isocoumarine, la 3-(2-diméthylamino-1-méthyl-éthyl)-3,4-dihydro-3-phényl-isocoumarine, la 3-(2-diallylamino-éthyl)-3,4-dihydro-3-(o-tolyl)isocoumarine, et les sels que ces composés forment avec des acides minéraux ou organiques.

4.- La 3-(2-diméthylamino-éthyl)-3,4-dihydro-3-phényl-isocoumarine et les sels que ce composé forme avec des acides minéraux ou organiques.

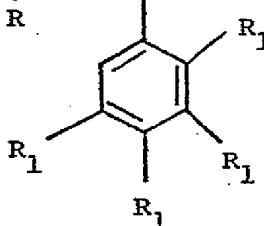
5.- Nouveaux composés hétérocycliques caractérisés  
en ce qu'ils répondent à la formule Ib

5



(Ib)

10



15 dans laquelle

les substituants R, qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe trifluorométhyle, un groupe alkyle ou alcoxy contenant chacun de 1 à 5 atomes de carbone,

20 les substituants R<sub>1</sub>, qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, de fluor ou de chlore, un groupe trifluorométhyle, un groupe alkyle ou alcoxy contenant chacun de 1 à 5 atomes de carbone, ou bien deux substituants R<sub>1</sub> adjacents forment ensemble le groupe méthylènedioxy,

25 R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène, de fluor ou de chlore, un groupe trifluorométhyle ou un groupe alcoxy contenant de 1 à 5 atomes de carbone,

R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub>, qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un groupe alkyle contenant de 1 à 5 atomes de carbone,

30 un groupe alcényle contenant de 2 à 5 atomes de carbone ou le groupe benzyle, ou bien R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> forment ensemble, avec l'atome d'azote, un groupe 1-pyrrolidinyle, pipéridino, 1-azépinyle, 1-azocinyle, morpholino, thiomorpholino ou 4-alkyl-1-pipérazinyle dans lequel le groupe alkyle contient de 1 à 5 atomes de

35 carbone,

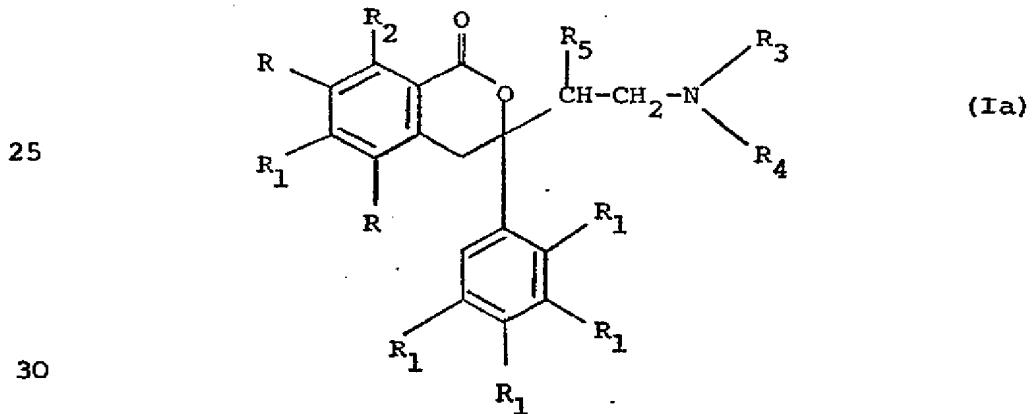
$R_5$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle à chaîne droite contenant de 1 à 5 atomes de carbone et

- trois substituants  $R$ ,  $R_1$  et  $R_2$  au plus ont des significations autres que l'hydrogène et deux substituants  $R$ ,  $R_1$  et  $R_2$  au plus 5 ont des significations autres que l'hydrogène sur un cycle quelconque,
- $R_1$  et  $R_2$  ne représentent pas simultanément un atome d'halogène, et
- deux groupes trifluorométhyle ne peuvent être fixés sur des 10 atomes de carbone voisins, et les sels que ces composés forment avec des acides minéraux ou organiques.

6.- Le 3-(2-diméthylamino-éthyl)-3-(p-méthoxy-phényl)-isochromanne et les sels que ce composé forme avec des 15 acides minéraux ou organiques.

7.- Le 3-(2-diméthylamino-éthyl)-3-phényl-isochromanne et les sels que ce composé forme avec des acides minéraux ou organiques.

8.- Un procédé de préparation des composés hétéro-cycliques répondant à la formule Ia



dans laquelle

35 les substituants  $R$ , qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe trifluoro-

méthyle, un groupe alkyle ou alcoxy contenant chacun de 1 à 5 atomes de carbone,

les substituants  $R_1$ , qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, de fluor ou de chlore,

5 un groupe trifluorométhyle, un groupe alkyle ou alcoxy contenant chacun de 1 à 5 atomes de carbone, ou bien deux substituants  $R_1$  adjacents forment ensemble le groupe méthylènedioxy,

$R_2$  représente un atome d'hydrogène, de fluor ou de chlore, un groupe trifluorométhyle ou un groupe alcoxy contenant de 1 à 5 atomes de carbone,

10  $R_3$  et  $R_4$ , qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un groupe alkyle contenant de 1 à 5 atomes de carbone, un groupe alcényle contenant de 2 à 5 atomes de carbone ou le groupe benzyle, ou bien  $R_3$  et  $R_4$  forment ensemble, avec l'atome 15 d'azote, un groupe 1-pyrrolidinyde, pipéridino, 1-azépinyle, 1-azocinyle, morpholino, thiomorpholino ou 4-alkyl-1-pipérazinyde dans lequel le groupe alkyle contient de 1 à 5 atomes de carbone,

$R_5$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle à chaîne 20 droite contenant de 1 à 5 atomes de carbone et

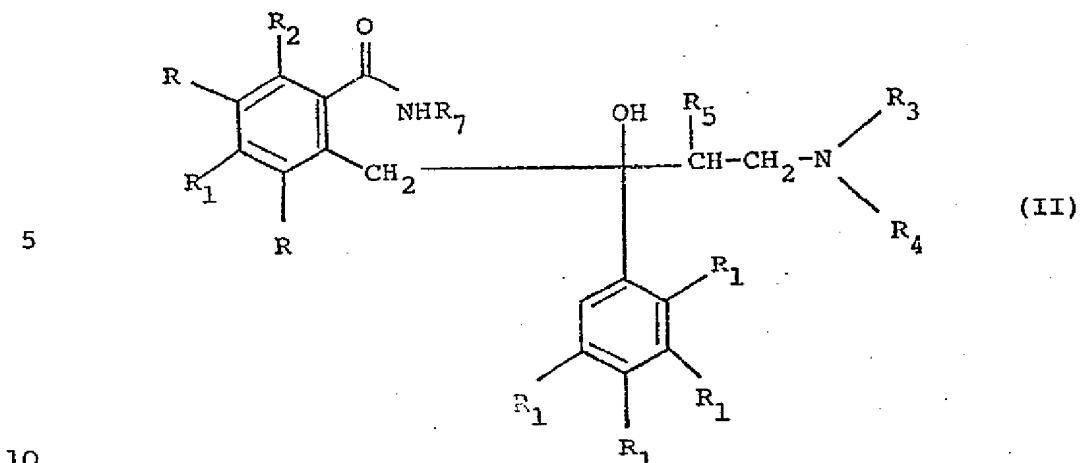
- trois substituants  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  au plus ont des significations autres que l'hydrogène et deux substituants  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  au plus ont des significations autres que l'hydrogène sur un cycle quelconque;

25 -  $R_1$  et  $R_2$  ne représentent pas simultanément un atome d'halogène, et

- deux groupes trifluorométhyle ne peuvent être fixés sur des atomes de carbone voisins,

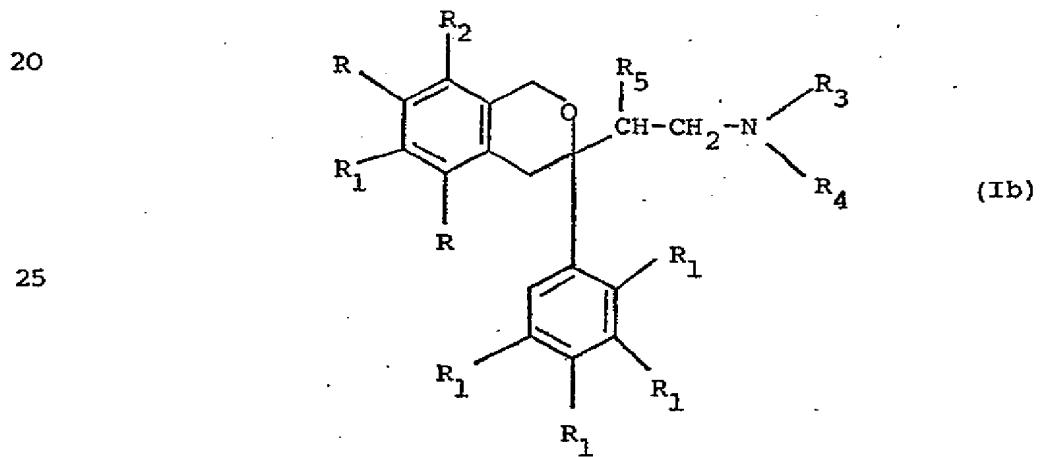
et de leurs sels, caractérisé en ce qu'on cyclise, par chauffage 30 à une température supérieure à 100°, un composé de formule II

(formule II voir page suivante)



10 dans laquelle R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> ont les significations déjà données et R<sub>7</sub> représente un groupe alkyle contenant de 1 à 5 atomes de carbone, un groupe alcényle contenant de 2 à 5 atomes de carbone ou un groupe benzyle, et on transforme les  
15 composés de formule Ia ainsi obtenus en leurs sels par réaction avec des acides organiques ou minéraux.

9.- Un procédé de préparation des composés hétérocycliques répondant à la formule Ib



- 30 dans laquelle  
les substituants R, qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe trifluorométhyle, un groupe alkyle ou alcoxy contenant chacun de 1 à 5 atomes de carbone,  
35 les substituants R<sub>1</sub>, qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, de fluor ou de chlore,

72 11734

un groupe trifluorométhyle, un groupe alkyle ou alcoxy contenant chacun de 1 à 5 atomes de carbone, ou bien deux substituants R<sub>1</sub> adjacents forment ensemble le groupe méthylènedioxy,

R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène, de fluor ou de chlore, un

5 groupe trifluorométhyle ou un groupe alcoxy contenant de 1 à 5 atomes de carbone,

R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub>, qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un groupe alkyle contenant de 1 à 5 atomes de carbone, un groupe alcényle contenant de 2 à 5 atomes de carbone ou le

10 groupe benzyle, ou bien R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> forment ensemble, avec l'atome d'azote, un groupe 1-pyrrolidinyle, pipéridino, 1-azépinyle, 1-azocinyle, morpholino, thiomorpholino ou 4-alkyl-1-pipérazinyle dans lequel le groupe alkyle contient de 1 à 5 atomes de carbone, R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle à chaîne

15 droite contenant de 1 à 5 atomes de carbone et

- trois substituants R, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> au plus ont des significations autres que l'hydrogène et deux substituants R, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> au plus ont des significations autres que l'hydrogène sur un cycle quelconque,

20 - R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ne représentent pas simultanément un atome d'halogène, et

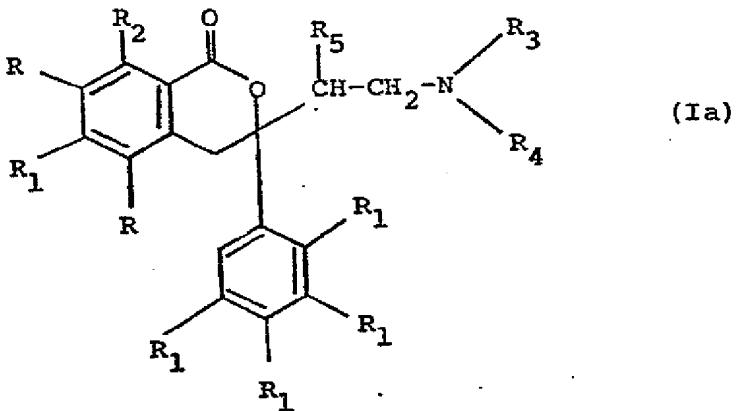
- deux groupes trifluorométhyle ne peuvent être fixés sur des atomes de carbone voisins,

et de leurs sels, caractérisé en ce qu'on réduit un composé

25 de formule Ia

30

35

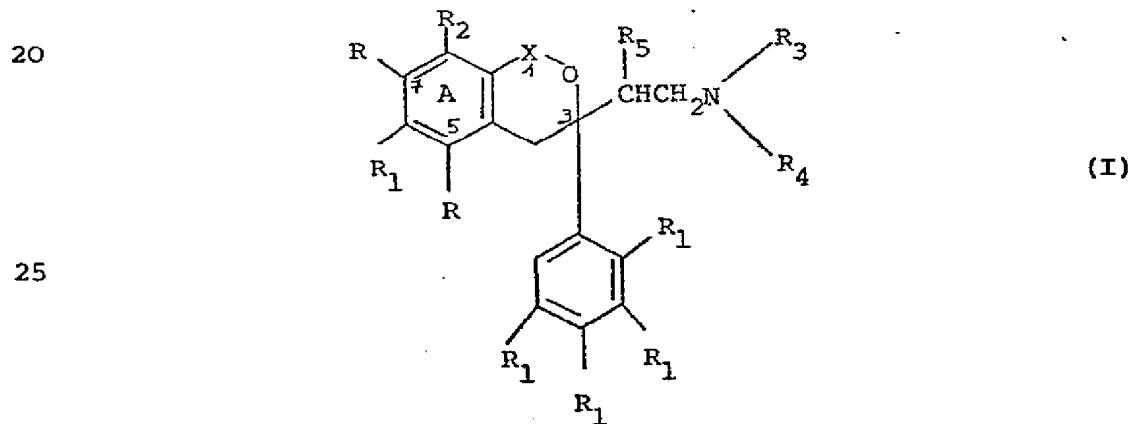


dans laquelle R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> ont les significations déjà données, par un borohydrure de métal alcalin dans un solvant organique inert et en présence d'éthérate de trifluorure de bore à une température comprise entre -20 et 80°, et on traite 5 le produit d'addition ainsi obtenu par un acide concentré, à une température comprise entre 40° et la température de reflux du mélange réactionnel, et on transforme les composés de formule Ib ainsi obtenus en leurs sels par réaction avec des acides organiques ou minéraux.

10 10.- Un procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce qu'on utilise le borohydrure de sodium ou de lithium.

11.- L'application en thérapeutique des composés hétérocycliques spécifiés à l'une quelconque des revendications 1 à 7, à titre de principes actifs de médicaments.

15 12.- Un médicament exerçant notamment une action diurétique et hypotensive/antihypertensive, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, un composé hétérocyclique répondant à la formule I



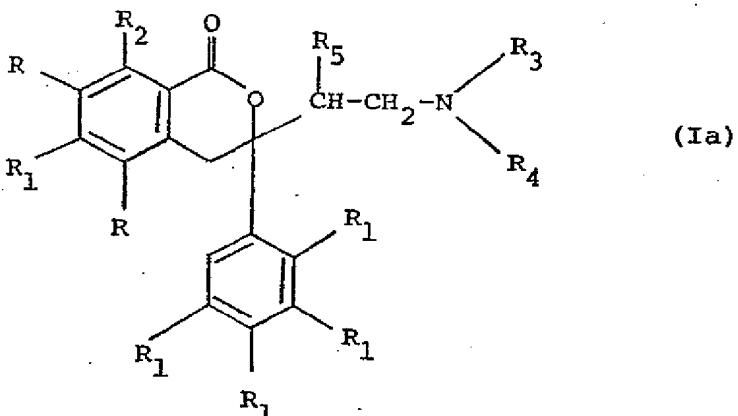
- 30 dans laquelle  
les substituants R, qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe trifluorométhyle, un groupe alkyle ou alcoxy contenant chacun de 1 à 5 atomes de carbone,
- 35 les substituants R<sub>1</sub>, qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, de fluor ou de chlore,

72 11734

- un groupe trifluorométhyle, un groupe alkyle ou alcoxy contenant chacun de 1 à 5 atomes de carbone, ou bien deux substituants R<sub>1</sub> adjacents forment ensemble le groupe méthylènedioxy,
- R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène, de fluor ou de chlore, un groupe trifluorométhyle ou un groupe alcoxy contenant de 1 à 5 atomes de carbone,
- 5 R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub>, qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un groupe alkyle contenant de 1 à 5 atomes de carbone, un groupe alcényle contenant de 2 à 5 atomes de carbone ou le
- 10 groupe benzyle, ou bien R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> forment ensemble, avec l'atome d'azote, un groupe 1-pyrrolidinyle, pipéridino, 1-azépinyle, 1-azocinyle, morpholino, thiomorpholino ou 4-alkyl-1-pipérazinyle dans lequel le groupe alkyle contient de 1 à 5 atomes de carbone,
- 15 R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle à chaîne droite contenant de 1 à 5 atomes de carbone et X représente le groupe méthylène ou carbonyle et
- trois substituants R, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> au plus ont des significations autres que l'hydrogène et deux substituants R, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> au plus 20 ont des significations autres que l'hydrogène sur un cycle quelconque.
- R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ne représentent pas simultanément un atome d'halogène, et
- deux groupes trifluorométhyle ne peuvent être fixés sur des 25 atomes de carbone voisins,
- à l'état de base libre ou sous forme d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique.
- 13.- Un médicament exerçant notamment une action diurétique et hypotensive/antihypertensive, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, un composé hétérocyclique répondant à la formule Ia
- 30

(formule Ia voir page suivante)

5



10

dans laquelle

les substituants R, qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe trifluorométhyle, un groupe alkyle ou alcoxy contenant chacun de 1 à 5 15 atomes de carbone,

les substituants R<sub>1</sub>, qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, de fluor ou de chlore, un groupe trifluorométhyle, un groupe alkyle ou alcoxy contenant chacun de 1 à 5 atomes de carbone, ou bien deux substituants R<sub>1</sub> 20 adjacents forment ensemble le groupe méthylénedioxy,

R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène, de fluor ou de chlore, un groupe trifluorométhyle ou un groupe alcoxy contenant de 1 à 5 atomes de carbone,

R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub>, qui peuvent être identiques ou différents, représentent 25 chacun un groupe alkyle contenant de 1 à 5 atomes de carbone, un groupe alcényle contenant de 2 à 5 atomes de carbone ou le groupe benzyle, ou bien R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> forment ensemble, avec l'atome d'azote, un groupe 1-pyrrolidinyle, pipéridino, 1-azépinyle, 1-azocinyle, morpholino, thiomorpholino ou 4-alkyl-1-pipérazinyle

30 dans lequel le groupe alkyle contient de 1 à 5 atomes de carbone,

R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle à chaîne droite contenant de 1 à 5 atomes de carbone et

- trois substituants R, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> au plus ont des significations autres que l'hydrogène et deux substituants R, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> au

35 plus ont des significations autres que l'hydrogène sur un cycle quelconque,

72 11734

- $R_1$  et  $R_2$  ne représentent pas simultanément un atome d'halogène, et
  - deux groupes trifluorométhyle ne peuvent être fixés sur des atomes de carbone voisins,
- 5 à l'état de base libre ou sous forme d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique.

14.- Un médicament exerçant notamment une action diurétique et hypotensive/antihypertensive, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, un composé hétérocyclique

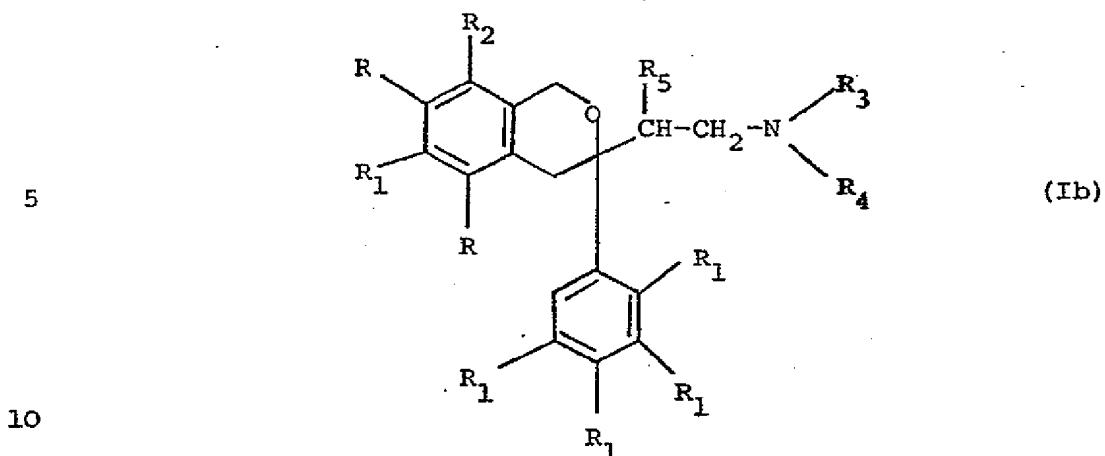
10 choisi parmi -----

la 3-(3,4-dichlorophényl)-3-(2-diméthylamino-éthyl)-3,4-dihydro-isocoumarine, la 3-(2-diméthylamino-éthyl)-3,4-dihydro-3-(p-méthoxy-phényl)isocoumarine, la 3,4-dihydro-3-[2-(4-méthyl-1-pipérazinyl)éthyl]-3-phényl-isocoumarine, la 3,4-dihydro-3-(2-morpholino-éthyl)-3-phényl-isocoumarine, la 3-(2-diméthylamino-1-méthyl-éthyl)-3,4-dihydro-3-phényl-isocoumarine, la 3-(2-diallylamino-éthyl)-3,4-dihydro-3-(o-tolyl)isocoumarine, à l'état de base libre ou sous forme d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique.

15 20 15.- Un médicament exerçant notamment une action diurétique et hypotensive/antihypertensive, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, la 3-(2-diméthylamino-éthyl)-3,4-dihydro-3-phényl-isocoumarine, sous forme de base libre ou sous forme d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique.

25 30 16.- Un médicament exerçant notamment une action diurétique et hypotensive/antihypertensive, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, un composé hétérocyclique répondant à la formule Ib

(formule Ib voir page suivante)



dans laquelle

les substituants R, qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe trifluorométhyle, un groupe alkyle ou alcoxy contenant chacun de 1 à 5 atomes de carbone,

les substituants R<sub>1</sub>, qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, de fluor ou de chlore, un groupe trifluorométhyle, un groupe alkyle ou alcoxy contenant chacun de 1 à 5 atomes de carbone, ou bien deux substituants R<sub>1</sub> adjacents forment ensemble le groupe méthylènedioxy,

R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène, de fluor ou de chlore, un groupe trifluorométhyle ou un groupe alcoxy contenant de 1 à 5 atomes de carbone,

R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub>, qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un groupe alkyle contenant de 1 à 5 atomes de carbone, un groupe alcényle contenant de 2 à 5 atomes de carbone ou le groupe benzyle, ou bien R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> forment ensemble, avec l'atome d'azote, un groupe 1-pyrrolidinyle, pipéridino, 1-azépinyle, 30 1-azocinyle, morpholino, thiomorpholino ou 4-alkyl-1-pipérazinyle dans lequel le groupe alkyle contient de 1 à 5 atomes de carbone,

R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle à chaîne droite contenant de 1 à 5 atomes de carbone et

35 - trois substituants R, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> au plus ont des significations autres que l'hydrogène et deux substituants R, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> au

72 11734

plus ont des significations autres que l'hydrogène sur un cycle quelconque,

- R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ne représentent pas simultanément un atome d'halogène,  
et

5 - deux groupes trifluorométhyle ne peuvent être fixés sur des atomes de carbone voisins,  
à l'état de base libre ou sous forme d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique.

17.- Un médicament exerçant notamment une action  
10 diurétique et hypotensive/antihypertensive, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, le 3-(2-diméthyl-amino-éthyl)-3-(p-méthoxy-phényl)-isochromanne, à l'état de base libre ou sous forme d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique.

18.- Un médicament exerçant notamment une action  
15 diurétique et hypotensive/antihypertensive, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, le 3-(2-diméthyl-amino-éthyl)-3-phényl-isochromanne, à l'état de base libre ou sous forme d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique.

19.- Une composition pharmaceutique caractérisée  
20 en ce qu'elle contient l'un au moins des principes actifs spécifiés à l'une quelconque des revendications 12 à 18, en association avec des excipients et véhicules acceptables du point de vue pharmaceutique.